

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-116488

(43) 公開日 平成11年(1999) 4月27日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 33/38

識別記号

ADU

F I

A 6 1 K 33/38

ADU

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 3 頁)

(21) 出願番号

特願平9-291739

(22) 出願日

平成9年(1997)10月8日

(71) 出願人 000003034

東亜合成株式会社

東京都港区西新橋1丁目14番1号

(72) 発明者 堀 均

徳島県板野郡北島町新喜来字北ハリ1丁目  
93番地

(72) 発明者 高麗 寛紀

徳島県徳島市川内町富吉230番地の2

(54) 【発明の名称】 制癌剤

(57) 【要約】

【課題】 制癌性を発揮することができると共に人体に対する副作用が小さい新規な制癌剤を提供する。

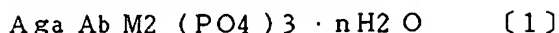
【解決手段】 下記一般式で表される制癌剤。

$AgaAbM2(PO_4)_3 \cdot nH_2O$  [1]

(Aはアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、アンモニウムイオンまたは水素イオンから選ばれる少なくとも1種のイオンであり、Mは4価金属であり、nは $0 \leq n \leq 6$ を満たす数であり、a及びbはいずれも $a+mb=1$ を満たす正数である。但し、mはAの価数である。)

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式で表される制癌剤。



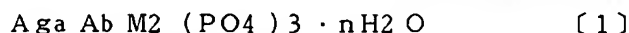
(Aはアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、アンモニウムイオンまたは水素イオンから選ばれる少なくとも1種のイオンであり、Mは4価金属であり、nは $0 \leq n \leq 6$ を満たす数であり、a及びbはいずれも $a + mb = 1$ を満たす正数である。但し、mはAの価数である。)

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規な制癌剤に関するものである。

【0002】

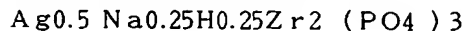
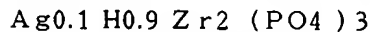
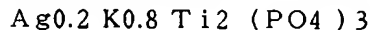
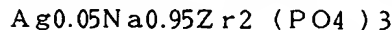
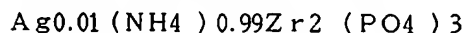
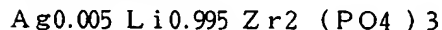


(Aはアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、アンモニウムイオン又は水素イオンから選ばれる少なくとも1種のイオンであり、Mは4価金属イオンであり、nは $0 \leq n \leq 6$ を満たす数であり、a及びbはいずれも $a + mb = 1$ を満たす正数である。但し、mはAの価数である。)

【0006】本発明の制癌剤は、人体に対する毒性の少ない化合物からなるものであるので、人体に投与後の副作用を極めて小さくすることができる。上記〔1〕式で示される化合物(以下、単に化合物〔1〕と略す)は、空間群 $R\bar{3}c$ に属する結晶性化合物であり、各構成イオンが3次元網目状構造を形成している。上式〔1〕におけるAは、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、アンモニウムイオン又は水素イオンから選ばれる少なくとも1種のイオンであり、好ましい具体例には、リチウム、ナトリウム及びカリウム等のアルカリ金属イオン、マグネシウム又はカルシウム等のアルカリ土類金属イオン又は水素イオンがあり、これらの中では、化合物の安定性及び安価に入手できる点から、リチウム、ナトリウム、アンモニウムイオン及び水素イオンが好ましいイオンである。

【0007】上式〔1〕におけるMは、4価金属イオンであり、好ましい具体例には、ジルコニウムイオン、チタンイオン又は錫イオンがあり、化合物の安全性を考慮すると、ジルコニウムイオン及びチタンイオンはより好ましく、特に好ましい4価金属イオンはジルコニウムイオンである。

【0008】化合物〔1〕の好ましい具体例として、以下のものがある。



【従来の技術】銀担持燐酸ジルコニウムは人体に対する毒性が極めて小さい抗菌剤として有用であることが知られている。しかし、癌に対する有効性は全く知られていない。アドリアマイシン、アクチノマイシン等の各種制癌剤が開発されているが、制癌効果が強力なものは一般に人体に対する副作用が大きい。

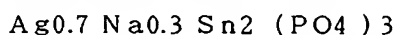
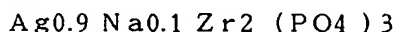
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、制癌性を発揮することができると共に人体に対する副作用が小さい新規な制癌剤を提供することを課題とするものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

【0005】本発明における制癌剤は、下式〔1〕で示される制癌剤である。



【0009】化合物〔1〕を合成する方法には、焼成法、湿式法及び水熱法等があり、これらの公知の方法により容易に得ることができる。

【0010】本発明の制癌剤により制癌効果を発揮させるには、上式〔1〕におけるaの値は0.001以上であることが好ましく、経済性を考慮して、0.7以下が好ましい。aのより好ましい値は0.01以上0.7以下である。

【0011】化合物〔1〕の化学的及び物理的安定性を更に向上させるためには、化合物〔1〕を、好ましくは $500 \sim 1300^\circ C$ 、より好ましくは $600 \sim 1000^\circ C$ 、特に好ましくは $700 \sim 900^\circ C$ で焼成することが望ましい。

【0012】また、制癌性が極めて優れたものを得るには、化合物〔1〕において水素イオンを担持させることが好ましい。化合物〔1〕がアンモニウムイオンを有する場合、好ましくは $600^\circ C \sim 1100^\circ C$ 、約0.5～2時間の条件で焼成工程を実施することにより、アンモニウムイオンが熱分解して残った水素イオンを容易に担持させることができる。

【0013】化合物〔1〕がアンモニウムを有しないか又は極めて少量しか有しない場合、化合物〔1〕を酸性溶液に浸漬させる方法により、化合物〔1〕に水素イオンを担持させることができる。化合物〔1〕に水素イオンを担持させるために浸漬する酸性溶液の好ましい具体例として、塩酸、硫酸及び硝酸等の水溶液があり、好ましい酸濃度は0.1N以上であり、好ましい処理温度は $40^\circ C$ 以上、より好ましくは $60^\circ C$ 以上且つ $100^\circ C$ 以下の温度であり、好ましい浸漬時間は10分以上、より好ましくは60分以上である。

【0014】

【発明の実施の形態】本発明の制癌剤の投与方法は、特に制限がなく、注射、経口、直腸投与等が可能であり、

製剤形態としては注射剤、粉末剤、顆粒剤、錠剤、座剤等の形態が可能である。本発明の制癌剤の人に対する投与量は、特に制限はないが、 $0.1 \sim 500 \text{ mg/Kg}$ 程度が好ましい。本発明の制癌剤は、光増感性制癌剤ともいべきものであって、光力学的治療に用いて特に有用であり、大きな制癌効果を発揮させるには、患部の周辺部に制癌剤を存在させて光を照射する治療法が適している。照射光として好ましい光は、波長が $600 \text{ nm}$ 以下、より好ましくは $400 \text{ nm}$ 以下である可視光または紫外線である。患部周辺部に光を照射する方法として、例えば光ファイバーを体内に挿入して行う方法があり、この方法は特に大腸癌、胃癌及び肺癌等の消化器系や呼吸器系の癌に対して有効である。

【0015】本発明の制癌剤は、白血病、骨肉種、乳癌、卵巣癌、胃癌、大腸癌、肺癌等の各種癌細胞に対して細胞毒性を有しており、これらの癌細胞に対する制癌剤として有用である。

【0016】

【実施例】

<実施例1> (制癌剤の調製)

硫酸ジルコニウムの水溶液及びリン酸二水素アンモニウムの水溶液をジルコニウムとリンの比が2:3になるように混合することにより沈澱物を生じさせ、水酸化ナトリウム水溶液を用いてpHを2に調整したのち、水熱状態で $150^\circ\text{C}$ 、24時間加熱することにより結晶性リン酸ジルコニウムを得た。上記で得たリン酸塩系化合物を硝酸銀の水溶液に添加し、室温で4時間攪拌したのち、充分水洗し、乾燥、粉碎することにより、下記の組成式で表され、Agの含有量が11重量%で平均粒径が $0.45 \mu\text{m}$ である、白色粉末の銀担持リン酸ジルコニウムからなる制癌剤を得た。

$\text{Ag}_{0.54}\text{Na}_{0.17}\text{H}_{0.30}\text{Zr}_2(\text{PO}_4)_3$

【0017】<制癌性評価試験>実施例1で得た制癌剤を滅菌水に添加して、濃度を2.5ppm、5.0ppm、1

0ppm及び20ppmに調整し、4種のサンプルを調製した。EMT6/KU細胞(マウス乳腺由来癌細胞)をハンス液を用いて $4 \times 10^5 \text{ cells/ml}$ に希釈した細胞懸濁液を4本の試験管に $495 \mu\text{l}$ ずつ分注した後、試験管毎に異なるサンプルを $5 \mu\text{l}$ 加えたゴム製Wキャップで密栓して、ディスポーザブル注射針( $1.25 \times 38 \text{ mm}$ ,  $0.70 \times 32 \text{ mm}$ )をWキャップに刺し、 $1.25 \times 38 \text{ mm}$ の針から酸素ガス(5%炭酸ガス含有)を吹き込んだ後、遠心分離( $1000 \text{ rpm}$ ,  $2.5 \text{ min}$ )をしてから、オリンパス光学工業株式会社製LGPSを光源として使用して白色光を照射した。光照射後、遠心分離( $1000 \text{ rpm}$ ,  $5 \text{ min}$ )をしてから上清 $300 \mu\text{l}$ を除去し、MEM培地(Gln含有)を $800 \mu\text{l}$ 加えて全量を $1 \text{ ml}$ にした後、適度に希釈してMEM培地 $5 \text{ ml}$ 入りのDISH( $\phi 60 \times 15 \text{ mm}$ )にはん種しインキュベーターでコロニー形成を行った。1週間後、コロニー固定・染色をしてからコロニー数を測定し、この値より癌細胞の生存率を求めた。その結果を、図1に示した。図1から、本発明の制癌剤を用いない場合、光照射しても癌細胞は増加するが、本発明の制癌剤を2.5ppm又は5.0ppmを添加したサンプルを用いた場合、光照射を15分行った後に癌細胞が減少する傾向があり、それ以降の生存率はほぼ変化がなく、本発明の制癌剤を10ppm以上添加したサンプルを用いた場合には、光照射時間が極めて短時間でも癌細胞の生存率は激減し、殆ど0%であった。50%細胞増殖阻害濃度(IC50)は4ppmであった。

【0018】

【発明の効果】本発明の制癌剤は、マウスや人の癌細胞に対して増殖抑制作用を有すると共に人体に対する副作用が小さいものとして極めて有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】光を照射しながら本発明の制癌剤をEMT6/KU細胞に作用させた時の細胞生存率を示す。

【図1】

